

Obsah

Farmakoterapie plicního karcinomu 1

Farmakoterapie plicního karcinomu

Úvod

Farmakoterapie plicního karcinomu se v posledních letech významně změnila. Tento text má proto snahu přiblížit čtenáři aktuální situaci v této problematice k 1/2022. Pro bližší informace doporučujeme NCCN (National Comprehensive Cancer Network Alliance 32 – onkocentrum v USA), ESMO guidelines (European Society of Medical Oncology) a Modrou knihu^{1,2,3/}, kde jsou často uvedeny i odkazy na další zdroje.

Malobuněčný plicní karcinom (SCLC)

Stadium I-III

U těchto onemocnění je nadále základem léčby chemoradioterapie (CHT-RT) nejlépe podávaná v konkomitantním schématu. U stadia I lze zvažovat i operační řešení doplněné adjuvantní chemoterapií. Nejčastěji voleným chemoterapeutickým režimem je schéma cisplatin / karboplatina + etoposid, nejčastěji 4 cykly, kdy alespoň 2 by měly být podávány konkomitantně s radioterapií, pokud to umožňuje celkový stav pacienta. Dávkování těchto schémat je uvedeno v Modré knize^{3/}. Pro již dobře známé nežádoucí účinky těchto (a i dále uváděných) v klinické praxi dlouhodobě zavedených cytostatik odkazujeme na SmPC daných léčivých přípravků na www.sukl.cz.

Stadium IV

Do léčby stadia IV těchto onemocnění vstoupila nyní imunoterapie, která se přidává v první linii k chemoterapeutickým režimům (cis/karboplatina + etoposid v obvyklém schématu + durvalumab / atezolizumab)^{3/}. U nemocných s objektivní léčebnou odpovědí trvajícím alespoň 3 měsíce a s následným relapsem zjištěným nejméně po 3 měsících od ukončení chemoterapie 1. linie je možno použít stejná chemoterapeutika jako v 1. linii. Naopak u nemocných, u kterých nebylo dosaženo objektivní léčebné odpovědi 1. linií léčby nebo s relapsem v období kratším než 3 měsíce od skončení chemoterapie 1. linie, je v 2. linii nutno podat jiný chemoterapeutický režim, obvykle topotekan^{3/}.

Vstup imunoterapie do léčby SCLC umožnily dvě pozitivní dvojitě zaslepené studie fáze III (IMpower 133 a CASPIAN) pro pokročilé stadium SCLC, které změnilly standard první linie léčby^{4,5/}.

Studie IMpower 133 porovnávala účinnost a bezpečnost atezolizumabu (v dávce 1 200 mg v den 1) oproti placebu – oboje v kombinaci s karboplatinou (s dávkováním area under the curve – AUC 5 mg/ml/min v den 1) a etoposidem (v dávce 100 mg/m² v den 1–3) každé 3 týdny po 4 cykly u nepředléčených nemocných s pokročilým stadiem SCLC. Poté následovala udržovací léčba atezolizumabem či placebem. Profylaktické ozáření krania (PCI) bylo povoleno,

konsolidační radioterapie hrudníku nikoli. Studie dosáhla svých primárních cílů – OS (Overall Survival – celkové přežití) a PFS (Progression-free Survival – přežití bez progresu). Medián OS dosáhl 12,3 měsíce (95% CI: 10,8–15,9 měsíce) pro atezolizumab vs. 10,3 měsíce (95% CI: 9,3–11,3 měsíce) pro placebo (HR 0,70; 95% CI: 0,54–0,91; p = 0,0069). Po 18 měsících náboru do studie přežívalo 34 % pacientů ve skupině s atezolizumabem ve srovnání s 21 % pacientů v placebové skupině^{6/}. Medián PFS činil 5,2 měsíce (95% CI: 4,4–5,6 měsíce) pro atezolizumab vs. 4,3 měsíce (95% CI: 4,2–4,5 měsíce) pro placebo (HR 0,77; 95% CI: 0,62–0,96; p = 0,017). Lepší výsledky byly dosaženy napříč vybranými podskupinami pacientů.

Studie CASPIAN probíhala též u nepředléčených pacientů s pokročilým stadiem SCLC. Měla tři ramena, do kterých byli pacienti randomizováni 1:1:1, a to buď k léčbě platinovým doubletem (karboplatina AUC 5–6 mg/ml/min nebo cisplatin 75–80 mg/m² v den 1 + etoposid 80–100 mg/m² v den 1–3) nebo platinovým doubletem + durvalumabem (1 500 mg v den 1) nebo platinovým doubletem + durvalumabem + tremelimumabem (75 mg v den 1) každé tři týdny po dobu 4 cyklů. Následovala udržovací léčba durvalumabem (den 1 každé 4 týdny) v rameni s imunoterapií či pokračování kontrolní léčby v rameni s pouze platinovým doubletem (dokončení této léčby do 6 cyklů). PCI byla povolena pouze v kontrolním rameni (platinový doublet). Bylo dosaženo statisticky významného prodloužení OS po přidání durvalumabu k chemoterapii – medián OS byl 12,9 měsíce (95% CI: 11,3–14,7 měsíce) pro durvalumab plus platinový doublet vs. 10,5 měsíce (95% CI: 9,3–11,2 měsíce) pro platinový doublet samotný (HR 0,75; 95% CI: 0,62–0,91; p = 0,0032)^{7/}. Přežití po 18 měsících od počátku léčby činilo 32,0 % pro rameno s durvalumabem a 24,8 % pro rameno se samotnou chemoterapií. Lepší přežití bylo zaznamenáno též napříč skupinami pacientů a rovněž došlo ke zlepšení kvality jejich života^{8/}. Přidání tremelimumabu k durvalumabu a platinovému doubletu nepřineslo žádné zlepšení výsledků ve srovnání s chemoterapií.

Celkově pak studie s atezolizumabem a durvalumabem poukazují při svých podobných výsledcích na vhodnost použití imunoterapie spolu s chemoterapií v první linii léčby pokročilých SCLC. Je však třeba poznamenat, že obě studie byly určeny pouze pro pacienty s PS 0–1 a s asymptomatickými či zaléčenými mozgovými metastázami. Možným nežádoucím účinkům imunoterapie je věnován odstavec níže.

Nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC)

Stadium I, II a operabilní nemocní stadia III

Základem je chirurgický výkon doplněný v případě stadia II a III o adjuvantní chemoterapii – schémata jsou opět uvedena v Modré

knize^{3/}. Recentní studie pak naznačují, že v blízké době i na toto pole vstoupí imunoterapie^{9/}.

Novinkou je pak možnost užití osimertinibu v adjuvantní indikaci u pacientů zejména stadií II a III a prokázanou EGFR senzitivní mutací. Tento poznatek vychází ze studie fáze III ADAURA^{10/}. Tato studie ukázala pozitivní výsledky pro radikálně resektovaná onemocnění stadia IB až IIIA. V této dvojitě zaslepené randomizované studii fáze III srovnávající adjuvantní užití osimertinibu vůči placebu bylo primárním cílem přežití bez příznaků onemocnění (disease free survival – DFS) u pacientů stadií II a IIIA. Adjuvantní chemoterapie byla volena dle úvahy zkoušejících lékařů, z publikovaných dat pak vyplývá, že byla použita u většiny pacientů stadia II a III, a to ve stejné míře v obou ramenech studie. Studie dosáhla svého primárního cíle – DFS, po 2 letech sledování bylo signifikantně lepší ve skupině s osimertinibem vůči placebu (HR 0,17; $p < 0,001$). Celkové přežití (jeden ze sekundárních cílů studie) prozatím nedosahuje potřebné úplnosti dat. U stadia IB je nutno podotknout, že od počátku doby studie došlo ke změně TNM klasifikace a část těchto pacientů nyní spadá pod stadium IIA. Prospěch užití u stadia IB v nynější podobě je tedy nejistý. Nežádoucím účinkům osimertinibu je věnován text níže.

Inoperabilní nemocní stadia III

Základem léčby je CHT-RT, opět v konkomitantním schématu, pokud to náleží a celkový stav umožňuje. Režimy jsou opět uvedeny v Modré knize^{3/}.

Novinkou je pak konsolidační léčba pomocí imunoterapie s durvalumabem u indikovaných pacientů vycházející z dat studie fáze III s názvem PACIFIC^{11/}. Ve dvouramenné studii bylo celkem randomizováno (2:1) 713 pacientů s neresekabilním NSCLC (PS 0-1 dle ECOG), kteří vstupně absolvovali standardní konkomitantní CHT-RT. Po vyloučení progresy byla zahájena konsolidační aplikace durvalumabu (10 mg/kg každé 2 týdny) vs. placeba s plánem na 12 měsíců. Primárními cíli byly OS a PFS. Medián PFS byl 16,8 měsíce (95% CI: 13,0–18,1) s durvalumabem vs. 5,6 měsíce (95% CI: 4,6–7,8) s placebem (HR 0,52; 95% CI: 0,42–0,65; $p < 0,001$). Medián doby do smrti či do generalizace tumoru byl signifikantně delší s durvalumabem (23,2 měsíce vs. 14,6 měsíce; $p < 0,001$). V roce 2019 byly publikovány výsledky tříletého celkového přežití. Medián doby follow-up byl 33,3 měsíce. Medián OS v rameni s durvalumabem nebyl dosažen, u placeba byl medián OS 29,1 měsíců. Data tříletého přežití jsou konstantně signifikantně delší v rameni s durvalumabem oproti placebu s HR 0,69 (95% CI: 0,55–0,86). OS ve 12, 24 a 36 měsících dosahovaly u durvalumabu 83,1 %, 66,3 % a 57,0 % oproti 74,6 %, 55,3 % a 43,5 % u placeba^{12,13/}. Režim CHT-RT následovaný konsolidační terapií s durvalumabem je tedy novým léčebným standardem u indikovaných pacientů. V Evropě je tato léčba vázána na pozitivitu PD-L1 (Programmed Death-ligand 1 – programovaný smrtící ligand), což je poměrně kontroverzní otázka. Toto omezení vychází z posthoc analýzy, která neprokazovala účinnost durvalumabu u pacientů s negativní PD-L1 expresí. Nicméně tato analýza nebyla v primárních cílech studie a navíc PD-L1 exprese byla známa jen u 63 % pacientů. A i u těchto pacientů bylo dosaženo číselného benefitu v PFS (medián 10,7 vs. 5,6 měsíce), který však nepřekročil hladinu statistické významnosti, kdy mohl hrát roli malý počet pacientů. Dalším aspektem je to, že PD-L1 exprese byla určována před CHT-RT, která ji mohla během léčby měnit. Dále je vhodné podotknout, že ve studii PACIFIC byly podávány 2 cykly CHT konkomitantně s RT, indukční CHT pomocí 2 cyklů CHT byla povolena a neměla patrně na výsledky významný vliv stran klinické účinnosti léčby. Studie se sekvenční léčbou probíhá – studie fáze II PACIFIC-6. Možným bias studie

PACIFIC byla možnost neprovádět před zařazením do studie PET/CT, které může oproti CT samotnému odhalit vzdálené metastázy až ve 24 % případů, a mezi pacienty stadia III tak mohli proniknout i pacienti s neodhaleným stadiem IV. Nezodpovězenou otázkou je volba léčby po progresi na durvalumabu (která ve studii postihla 40 % pacientů), zejména se hledá odpověď na otázku, zda je i pro tyto pacienty vhodná další imunoterapie. Povzbuzující může být zjištění, že u značného počtu pacientů je progresse pouze v podobě oligometastatického onemocnění, a připadá tedy v úvahu i lokální léčba (především stereotaktické ozáření)^{14/}. Možným nežádoucím účinkům imunoterapie je věnován odstavec níže. Na základě těchto dat se durvalumab stal standardem léčby po CHT-RT pacientů s NSCLC s PD-L1 pozitivitou v dávkování durvalumabu s obvyklým užíváním ve fixní dávce 1500 mg a 4 týdny.

Stadium IV

V tomto stadiu již hraje roli, zda se jedná o skvamózní či neskvamózní karcinom (tedy převážně adenokarcinom). U adenokarcinomu je nutné vyšetření senzitivních mutací – v poslední době se stále více prosazuje metoda sekvenování nové generace (NGS), kdy v případě jejich positivity je třeba zvážit cílenou léčbu (vyšetření mutací u dlaždicobuněčných karcinomů je na zvážení onkologa dle individuálního profilu pacienta). U ostatních nemocných je pak metodou volby chemo-imunoterapie, případně samotná imunoterapie. Pokud mají pacienti kontraindikaci k této léčbě, lze volit ze známých chemoterapeutických schémat – viz Modrá kniha^{3/}. Ve druhé linii se pak u pacientů bez cílené léčby uplatňuje v případě předlčení (chemo-) imunoterapií zejména docetaxel. U pacientů s cílitelnou mutací a vyčerpanými možnostmi cílené léčby se pak uplatňuje chemoterapie užívaná v první linii léčby, v další linii pak zmíněný docetaxel^{1/}. Užití chemo-imunoterapie u nemocných s cílitelnými mutacemi s vyčerpanými možnostmi cílené léčby je diskutabilní a je třeba posuzovat individuálně na základě konkrétních mutací a plánované léčby (např. kombinace chemoterapie + atezolizumab + bevacizumab vykazala slibné výsledky i u pacientů s EGFR mutacemi)^{1/}.

Nemocní s cílitelnými mutacemi

1) EGFR

Na základě výsledků studie FLAURA se osimertinib stal preferovaným lékem pro pacienty s tzv. častými EGFR mutacemi^{15,16/}. V této randomizované dvojitě zaslepené studii fáze III srovnávající v první linii osimertinib s gefitinibem či erlotinibem bylo dosaženo signifikantního zlepšení PFS i OS při nižším výskytu závažných nežádoucích účinků (zejména kožní reakce, průjmy, příp. elevace jaterních enzymů). A to i přes cross-over vcelku odrážející běžnou klinickou praxi – ve skupině užívající první generaci EGFR-TKI (Tyrosin-kinase Inhibitors – inhibitory tyrozin-kinázy) byl osimertinib ve druhé linii podán u 47 % pacientů. Z pohledu přežití pak bylo pouze lehce zarážející poněkud nižší procento pacientů, kteří po EGFR TKI první generace neobdrželi 2. linii léčby (min. 30 % nemocných, 5 % pacientů bylo v době vyhodnocení ještě na léčbě), což je o něco více, než je zvykem v reálné klinické praxi. To dokazují i data ze studie LUX-LUNG 7, kde po gefitinibu nepokračovalo v léčbě jen 18,5 % nemocných a po afatinibu 26 % nemocných^{17/}. Na druhou stranu i tak by doba přežití ve srovnávací skupině nejspíše nepřekročila OS pro osimertinib, který při lepším PFS a nižší toxicitě zůstává první volbou monoterapie první linie.

Otázkou je, zda tomu zůstane i nadále, jelikož se objevila řada zajímavých studií s léčebnými kombinacemi. V zásadě jde o tři cesty: kombinace EGFR-TKI s chemoterapií / inhibitory angiogeneze / s jinými EGFR-TKI.

Kombinace EGFR-TKI s chemoterapií byla úspěšně testována ve studii fáze III srovnávající léčbu samotným gefitinibem vs. gefitinibem + pemetrexedem + karboplatinou^{19/}. Kombinovaná léčba vedla k signifikantně delšímu PFS (medián 16 vs. 8 měsíců, HR 0,51) i OS (HR 0,45), ale za cenu výrazně vyšší toxicity (nežádoucí účinky stupně 3 u 51 % vs. 25 % pacientů). Vezmeme-li v úvahu výsledky osimertinibu (medián PFS 18,9 měsíce), je tato kombinovaná léčba příliš toxická, a proto se v praxi neujala. V loňském roce byl též představen design studie fáze II studující účinek kombinace osimertinibu s chemoterapií (opět kombinace karboplatina + pemetrexed)^{19/}. Výsledky této studie zatím nejsou k dispozici.

Několik prací se pak zabývalo kombinací EGFR-TKI první generace s inhibitory angiogeneze. Na ESMO (European Society of Medical Oncology) 2020 byly představeny výsledky studie fáze III srovnávající léčbu gefitinibem + apatinibem vs. gefitinibem + placebem^{20/}. Studie sice dosáhla svého primárního cíle (signifikantní prodloužení PFS – medián 13,7 vs. 10,2 měsíce, HR 0,71), ale jednak nejsou zatím známa data pro OS, a jednak výsledky nedosahují dat osimertinibu. Erlotinib byl ve studiích kombinován jak s bevacizumabem, tak i s ramucirumabem. Kombinací s bevacizumabem se zabývaly studie fáze III NEJ026 a ARTEMIS^{21,22/}. Obě dosáhly svého primárního cíle – tj. signifikantního zlepšení PFS (medián 16,9 měsíce vs. 11,1 měsíce a 16,6 měsíce vs. 11,1 měsíce). Kombinací s ramucirumabem se pak zabývala studie RELAY, která měla za primární cíl též PFS^{23/}. Rovněž dosáhla signifikantního prodloužení PFS (medián 19,4 vs. 12,4 měsíce, HR 0,59). Zlepšení PFS po přidání angiogenního inhibitoru k erlotinibu potvrzuje i publikovaná metaanalýza 5 randomizovaných studií^{22/}. Neúplná data však zatím nepotvrdila benefit ve formě OS, proto bude nutné počkat na definitivní výsledky.

Možnosti kombinovat osimertinib s gefitinibem se ve své přednášce na ASCO (American Society of Clinical oncology) 2020 věnovali Row et al.^{24/}. Myšlenkou bylo překonat případně vznikající rezistentní mutaci EGFR C797S díky účinku gefitinibu. Tato kombinace byla dobře tolerována a přinášela očekávané vysoké procento odpovědí na léčbu (parciální odpověď v 85,2 % případů). PFS zatím nebyl při krátkém sledování dosažen.

Díky studii fáze I/II s preparátem TAK-788 se objevuje naděje pro cílenou léčbu i pro pacienty s insercemi na exonu 20, které se dosud jeví rezistentní k užívaným EGFR-TKI^{25/}. TAK-788 v dávce 160 mg/den dosáhl nadějných léčebných odpovědí při přijatelné toxicitě běžné u EGFR-TKI (především kožní a gastrointestinální). Na další data je nutné vyčkat studií vyšších fází. Podobné naděje poskytuje i amivantanab^{1/}.

2) ALK

Alektinib již v roce 2017 prokázal ve studii fáze III ALEX významnou superioritu nad krizotinibem v PFS^{26,27/}. V roce 2020 pak byly publikovány definitivní výsledky PFS (medián 34,8 vs. 10,9 měsíce, HR 0,43 – tj. srovnatelné s prvotními výsledky, kde bylo dosaženo HR 0,47) a též první (byť zatím neúplná) data ohledně OS – pacienti léčení alektinibem dosahovali častěji pětiletého přežití vůči těm léčeným krizotinibem (62,5 vs. 45,5 %).

Též byly publikovány výsledky pro další ALK inhibitory vyšších generací. Brigatinib v další průběžné analýze ze studie fáze III ALTA-1L potvrdil superioritu nad krizotinibem v první linii léčby ohledně PFS (medián 24,0 vs. 11,0 měsíců, HR 0,49)^{28/}. Obdobná data byla na World Conference of Lung Cancer 2020 zveřejněna i o enzartinibu, který též ve studii fáze III prokázal v první linii léčby superioritu nad krizotinibem pro PFS ve studii eXalt3 (medián PFS 25,8 vs.

12,7 měsíce, HR 0,52)^{29/}. Stejně tak lorlatinib prokázal v první průběžné analýze superioritu nad krizotinibem v první linii léčby (medián PFS zatím nedosažen vs. 9,3 měsíce, HR 0,28)^{30/}.

K dispozici tedy v dohledné době bude několik možností léčby pro první linii pacientů s ALK pozitivitou. Ačkoliv alektinib, brigatinib i enzartinib dosahují vůči krizotinibu obdobných hodnot HR (0,47 vs. 0,49 vs. 0,52), přímé srovnání jejich účinnosti není k dispozici a nepřímé srovnání je obtížné pro určité odlišnosti v designu těchto studií. Nižšího HR (0,28) pak dosahuje dle prvních výsledků lorlatinib, ale data jsou zatím poměrně neúplná. Navíc není prozatím jasné, zda je lepší volit léčbu lorlatinibem v první linii, nebo ho ponechat až do druhé linie po předlčení některým z výše uvedených preparátů.

Co se týká nežádoucích účinků zmíněných ALK inhibitorů, u alektinibu patří mezi závažné s frekvencí časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) zejména zvýšení jaterních enzymů a bilirubinu, anémie, průjem, myalgie, a akutní poškození ledvin, případně méně často se vyskytující závažná pneumonitida nebo fotosenzitivita. U brigatinibu dominují mezi častými závažnými nežádoucími účinky leukopenie a neutropenie, periferní neuropatie, bolest hlavy, dále bradykardie a hypertenze, gastrointestinální potíže, myalgie, pneumonitida a zvýšení jaterních enzymů, příp. kreatininy, a také vyrážky a fotosenzitivní reakce. U enzartinibu byly popsány zejména závažnější kožní obtíže, zvýšení jaterních enzymů, zvracení, zácpa a edémy. U lorlatinibu pak byly nejčastěji popsány zejména dyslipidemie, periferní neuropatie, anémie a arteriální hypertenze. Jsou u něj známy i závažné poruchy kognitivních funkcí a psychotické poruchy.

3) ROS1

Prvním užívaným lékem pro pacienty s ROS1 translokací byl krizotinib. Ve studii fáze I a II prokázal dobré výsledky v parametru objektivní odpovědi na léčbu (ORR) (72 % a 70 %) i PFS (medián 19,3 a 20 měsíců). První údaje ze studie fáze I poukazují i na dobré OS (medián 51,4 měsíce)^{31-34/}.

Následovaly studie i s dalšími TKI. Již v roce 2017 byla publikována studie fáze II s ceritinibem, která zkoumala značně předlčené pacienty (ovšem jen u 2 byl podáván krizotinib)^{35/}. ORR dosáhla 62 % (primární cíl studie), medián PFS pak byl 19,3 měsíce (u nemocných bez předlčení krizotinibem). Entrekintib dosáhl v integrované analýze 3 studií fáze I/II ORR 77 % (primární cíl) a mediánu PFS 19,0 měsíce^{36/}. Další TKI reprotectinib dosáhl obdobného výsledku – ORR 71 % (u nemocných ROS1 TKI naivních)^{37/}. Lorlatinib pak přinesl nadějná data nejen pro první linii léčby (ORR 62 %), ale i pro pacienty již předlčené krizotinibem (ORR 35 %)^{38/}. Entrekintib je v současné době vzhledem k úhradovým podmínkám v ČR preferován. Jeho nežádoucí účinky jsou popsány níže.

Literatura

1. NCCN guidelines: dostupné na <https://www.nccn.org/home> verze platná k 10.1.2022).
2. ESMO guidelines: dostupné na <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours> (verze platná k 10.1.2022).
3. Modrá kniha České onkologické společnosti – v 27. aktualizaci. Dostupné na: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/>.
4. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379 (23): 2220-2229.
5. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394 (10212): 1929-1939.

6. Liu SV, Reck M, Mansfield AS et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol* 2021; 39 (6): 619-630.
7. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22 (1): 51-65.
8. Goldman JW, Garassino MC, Chen Y et al. Patient-reported outcomes with first-line durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase III study. *Lung Cancer* 2020; 149: 46-52.
9. Szeto CH, Shalata W, Yakobson A, Agbarya A. Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer, Past, Present, and Future. *J Clin Med* 2021; 10(23): 5614.
10. Wu YL, Tsuboi M, He J et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383 (18): 1711-1723.
11. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377 (20): 1919-1929.
12. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379 (24): 2342-2350.
13. Gray JE, Villegas A, Daniel D et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol* 2020; 15 (2): 288-293.
14. Mielgo-Rubio X, Rojo F, Mezquita-Pérez L et al. Deep diving in the PACIFIC: Practical issues in stage III non-small cell lung cancer to avoid shipwreck. *World J Clin Oncol* 2020; 11 (11): 898-917.
15. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 382 (1): 41-50.
16. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378 (2): 113-125.
17. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 2017; 28 (2): 270-277.
18. Noronha V, Patil VM, Joshi A et al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR-Mutated Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38 (2): 124-136.
19. Asahina H, Tanaka K, Morita S et al. A Phase II Study of Osimertinib Combined With Platinum Plus Pemetrexed in Patients With EGFR-Mutated Advanced Non-Small-cell Lung Cancer: The OPAL Study (NEJ032C/LOGIK1801). *Clin Lung Cancer* 2020.
20. Zhang L, Zhao H, Zhang Z et al. LBA50 ACTIVE: Apatinib plus gefitinib versus placebo plus gefitinib as first-line treatment for advanced epidermal growth factor receptor-mutant (EGFRm) non-small-cell lung cancer (NSCLC): A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CTONG1706). *Annals of Oncology* 2020; 31.
21. Saito H, Fukuhara T, Furuya N et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20 (5): 625-635.
22. Landre T, Des Guetz G, Chouahnia K et al. First-line angiogenesis inhibitor plus erlotinib versus erlotinib alone for advanced non-small-cell lung cancer harboring an EGFR mutation. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146 (12): 3333-3339.
23. Nakagawa K, Garon EB, Seto T et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20 (12): 1655-1669.
24. Rotow JK, Costa DB, Paweletz CP et al. Concurrent osimertinib plus gefitinib for first-line treatment of EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38 (15_suppl): 9507-9507.
25. Jänne PA, Neal JW, Camidge DR et al. Antitumor activity of TAK-788 in NSCLC With EGFR exon 20 insertions. *Annals of Oncology* 2019; 30.
26. Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377 (9): 829-838.
27. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* 2020; 31 (8): 1056-1064.
28. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38 (31): 3592-3603.
29. Selvaggi G, Wakelee HA, Mok T et al. Phase III randomized study of ensartinib vs crizotinib in anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive NSCLC patients: eXalt3. *WCLC* 2020. 2020.
30. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(21): 2018-2029.
31. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol* 2019; 30 (7): 1121-1126.
32. Michels S, Massuti B, Schildhaus HU et al. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol* 2019; 14 (7): 1266-1276.
33. Landi L, Chiari R, Tiseo M et al. Crizotinib in MET-Deregulated or ROS1-Rearranged Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (METROS): A Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial. *Clin Cancer Res* 2019; 25 (24): 7312-7319.
34. Moro-Sibilot D, Cozic N, Perol M et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSe phase II trial. *Ann Oncol* 2019; 30 (12): 1985-1991.
35. Lim SM, Kim HR, Lee JS et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol* 2017; 35 (23): 2613-2618.
36. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *The Lancet Oncology* 2020; 21 (2): 261-270.
37. Chu QS. Targeting non-small cell lung cancer: driver mutation beyond epidermal growth factor mutation and anaplastic lymphoma kinase fusion. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12: 1758835919895756.
38. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20 (12): 1691-1701.

Dokončení v příštím čísle FI

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků časopisu ProfiMedicina.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Prof. MUDr. F. Málek, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; Doc. MUDr. J. Slíva, PhD., Farmakologický ústav 3. LF; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Náklad 12.000 výtisků ISSN 1211 – 0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).

